

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 45/00, 31/425 // C07D 513/04</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/44639</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年9月10日(10.09.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/00995  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年3月2日(02.03.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/50241                      1998年3月3日(03.03.98)                      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</b> 岡田正路(OKADA, Masamichi)(JP/JP) 高橋正泰(TAKAHASHI, Masayasu)(JP/JP) 林辺 敏(HAYASHIBE, Satoshi)(JP/JP) 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)	<b>(81) 指定国</b> AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア 特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書	
<b>(54)Title:    REMEDIES FOR BRAIN INFARCTION</b>  <b>(54)発明の名称    脳梗塞治療剤</b>  <b>(57) Abstract</b> Remedies for brain infarction which contain as the active ingredient a compound having mGluR1 antagonism; medicinal compositions which are remedies for brain infarction at the acute stage; medicinal compositions which contain as the active ingredient a compound having selective mGluR1 antagonism; and medicinal compositions wherein the compound having selective mGluR1 antagonism is 6-amino-N-cyclohexyl-N,3-dimethylthiazolo[3,2-a]benzimidazole-2-carboxamide dihydrochloride. Means for Solution: Since a compound having mGluR1 antagonism shows an effect of reducing infarction volume in a rat brain infarction model, it is found out that mGluR1 antagonists are useful in preventing and treating brain infarction.		

本発明は、mGluR1拮抗作用を有する化合物を有効成分とする脳梗塞治療剤、脳梗塞急性期の治療剤である医薬組成物、選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物を有効成分とする医薬組成物、選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物が6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2塩酸塩である医薬組成物にを提供することを目的とする。

解決手段 mGluR1拮抗作用を有する化合物がラットの脳梗塞モデルで梗塞体積の縮小効果を示したことにより、mGluR1拮抗剤が脳梗塞の予防・治療に有用であることを見出した。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャド
BH	バーレーン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トゴ
BJ	ブルンジ	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明細書 脳梗塞治療剤

### 技術分野

本発明は、mGluR1 拮抗作用を有する化合物の脳梗塞の治療剤としての新規な医薬に関する。

### 背景技術

脳梗塞とは、脳血管の一部の閉塞ないしは灌流圧低下により、局所脳血流が著明に低下することで脳の局所に虚血部分が生じ、神経細胞が不可逆的壊死に陥った状態である。梗塞部分は時間の経過と共に拡大し、重篤な高次機能障害を引き起こすため、発症後、できるだけ早く処置を行うことが必要である。

虚血による神経細胞死は、血流の減少によるエネルギーの枯渇によるだけでなく、グルタミン酸神経細胞毒性やフリーラジカル障害など様々な過程が関与していることが明らかになっている。

グルタミン酸仮説は虚血時の神経細胞死に関する有力な仮説である。脳虚血時に細胞外グルタミン酸濃度が上昇し (Stroke, 21, 1727-1733, 1990)、このグルタミン酸が神経細胞を過剰に興奮させる。これにより、細胞内カルシウム濃度が過剰に、かつ、持続的に上昇し、神経細胞は死に至ると考えられている。

グルタミン酸受容体には様々なサブタイプがあり NMDA 受容体や AMPA 受容体、kainate 受容体等が知られている。

グルタミン酸受容体には、この他に代謝調節型のサブタイプが存在する (Neuropharmacology 34, 1-26, 1995)。

代謝調節型のグルタミン酸受容体には、さらに mGluR1-8 のサブタイプが存在する。これらは、遺伝子レベルの相同性や薬理学的プロファイルで GroupI(mGluR1、mGluR5)、GroupII(mGluR2、mGluR3)、及び GroupIII(mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8)の3グループに分類されている。

上記グルタミン酸受容体のうち、NMDA 受容体や AMPA 受容体の拮抗薬は神経細胞死を抑制でき (Ann. Neurol. 24, 543-551, 1988; J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 84-92, 1996)、脳血管障害急性期の脳神経保護に対する臨床的検討が行われている。

代謝調節型のグルタミン酸受容体も虚血時にグルタミン酸によるシグナルを伝達していることが考えられるが、その役割は明らかではない。特に、細胞内  $IP_3$  系に共役している mGluR1 および mGluR5 は、グルタミン酸により細胞内カルシウムを上昇させることから (Nature 383, 89-92, 1996)、これらの受容体による持続的過剰伝達は神経細胞死を誘発する可能性があると考えられる。

虚血時の mGluR1 拮抗作用を持つ化合物の神経細胞保護作用について、Cozzi らは、砂ネズミの 5 分間両側総頸動脈結紮モデルを用い、AIDA ((RS)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid) を脳室内投与することで、海馬 CA1 領域での神経細胞の脱落を抑制できることを報告している (Society for Neuroscience Abstracts vol 23, 788.2, 1997)。

しかしながら、同じモデルにおいて、Henrich-Noack らは、Group I antagonist / Group II agonist である 4C3HPG ((S)-4-carboxy-3-hydroxyphenylglycine) は有効であるが、Group I antagonist である 4CPG ((S)-4-carboxyphenylglycine) は無効であることを報告している (Society for Neuroscience Abstracts vol 23, 756.8, 1997)。その理由としては、これらの mGluR1 拮抗作用を有する物質の効力や、選択性が十分ではないことが考えられる。従って虚血時の mGluR1 拮抗作用を有する物質の神経細胞の保護作用については明確に証明されていないと考えられる。

一方、虚血時の神経細胞死には、急性神経細胞死、遅発性神経細胞死、又は slowly progressive neuronal death 等多様性を有することが知られている (Brain Hypoxia 10 p109 (1996))。

前述の砂ネズミの 5 分間両側総頸動脈結紮モデルは、ヒトでは心肺同時停止に伴う全脳虚血の病態を反映した特殊なモデルである。全脳虚血モデルは、短時間 (5 - 10 分) の全脳虚血状態の後、再灌流することにより虚血に脆弱な特定の神経細胞への影響を観察できるモデルである。このモデルでは、再灌流後、数日間形態的に細胞死は起こっていないが、虚血後 4 日目に海馬の特定の神経細胞が死ぬ遅発性神経細胞死が観察される (Brain Res. 239, 57-69 (1982))。

一方、脳梗塞モデルは線条体や大脳皮質の神経細胞が閉塞後数時間で死ぬ急性神経細胞死を引き起こし (J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 53-60 (1981)) 梗塞巣を形成する。

このように全脳虚血モデルは、梗塞巣が形成されないが脳全体に及ぶ短時間の一過性虚血侵襲後、血流を再開した後に生じる遅発性神経細胞死の抑制効果を判定するモデルである。

一方、臨床上最も高頻度にみられる脳梗塞は、脳動脈の閉塞による局所脳虚血であり、細胞死は発症直後から起こり、梗塞巣が形成される。

このため全脳虚血モデルと脳梗塞モデルでは、障害を受ける部位や、神経細胞が異なり、神経細胞死の機構も異なると考えられている。

従って脳梗塞モデルにおける薬物評価は、局所的な虚血侵襲後、血流を再開せずに梗塞部分の縮小効果を判定するので、ヒトの脳梗塞に対する効果を確認する方法として最も適切であると考えられている。

以上のことから、現在までに mGluR1 拮抗作用を有する物質の虚血時における神経細胞死の抑制効果は十分に証明されておらず、更にこれまでに神経細胞死の抑制効果を確認したと報告されている例においては、その試験法から遅発性神経細胞死に対する影響を見ているにすぎない。

従って、これらの知見から mGluR1 拮抗作用を有する物質が局所脳虚血における梗塞体積を縮小し、これにより脳梗塞、特に急性期の治療薬としての効果を予測することは困難である。この為これらの治療薬として有効であることを確認するためには、ヒトの脳梗塞の病態を反映した適切な動物モデルにおいて有効性を確認する必要がある、その確認が待望されていた。

#### 発明の開示

本発明の目的は優れた脳梗塞治療剤を提供することである。

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、選択的な mGluR1 拮抗作用を有する物質がヒトの脳梗塞の病態に最も近い中大脳動脈 (MCA) 永久閉塞モデルに対し有効であることを見だし、本発明を完成させた。

即ち、本発明は mGluR1 拮抗作用を有する物質を含有する脳梗塞治療剤に関するものである。

本発明について更に説明すると、次の通りである。

mGluR1 拮抗作用を有する化合物からなる脳梗塞治療のための医薬組成物、好ましくは脳梗塞急性期の治療のための医薬組成物に関する。好ましくは、選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物を有効成分とする脳梗塞治療のための医薬組成物、更に好ましくは、選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物が 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩である脳梗塞治療のための医薬組成物に関する。

また、治療学的有効量の mGluR1 拮抗作用を有する化合物を投与することからなる脳梗塞の治療方法、好ましくは脳梗塞急性期の治療方法に関する。更に好ましくは、治療学的有効量の選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物を投与することによる脳梗塞の治療方法、最も好ましくは、選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物が 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩である脳梗塞の治療方法に関する。

更に、脳梗塞の治療薬の製造のための mGluR1 拮抗作用を有する化合物の使用、好ましくは、脳梗塞急性期の治療薬の製造のための mGluR1 拮抗作用を有する化合物の使用、更に好ましくは脳梗塞の治療薬の製造のための選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物の使用、最も好ましくは脳梗塞の治療薬の製造のための 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩の使用に関する。

脳梗塞とは、前記に定義したとおり、脳血管の閉塞や灌流圧低下により、脳に局所的な虚血部分が生じ、神経細胞の不可逆的壊死を呈した状態をいう。

脳梗塞の急性期とは、発症後 48 時間以内をいう。

本発明の脳梗塞治療剤の有効成分である mGluR1 拮抗作用を有する物質は、mGluR1 受容体に強力な拮抗作用を有する化合物であれば構造は問わず、ペプチド化合物であっても、非ペプチド化合物であってもよい。

このような mGluR1 antagonist の例としては、下記の文献又は特許に記載の化合物を挙げることができる。

特開平 8-169884 号

WO 95/25110 号



WO 96 / 1 5 0 9 9 号

WO 96 / 1 5 1 0 0 号

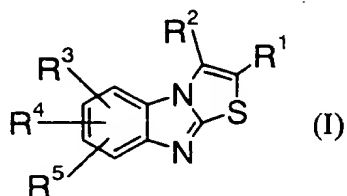
WO 97 / 0 5 1 0 9 号

WO 97 / 0 5 1 3 7 号

WO 98 / 0 6 7 2 4 号

特願平 9 - 3 5 7 5 5 2 号

特に好ましくは、下記一般式で示される化合物及び製薬学的に許容される塩である。



(ここに、式中の記号は以下の意味を表す。

- $R^1$  : (1)  $-A^1-CO-N(R^6)-R^7$ 、  
 (2)  $-A^1-CO-A^2-R^8$ 、  
 (3)  $-A^1-CO-A^3-N(R^6)-R^7$ 、  
 (4)  $-A^1-O-A^2-R^9$ 、  
 (5)  $-A^1-R^9$   
 (6)  $-A^1-N(R^6)-R^7$ 、  
 (7)  $-A^1-N(R^6)-CO-R^7$ 、又は  
 (8)  $-N(R^{10})-CO-O-R^{11}$ 。

$A^1$  及び  $A^2$  : 同一又は異なって、結合又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異なって、水素、置換されていてもよい炭化水素、又は置換されていてもよいヘテロ環基。ただし、 $R^6$  及び  $R^7$  は隣接する窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよく、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環を形成していてもよい。

$R^8$  : 水素、置換基を有していてもよい炭化水素又は置換基を有していてもよいヘテロ環、ヒドロキシル、又は低級アルキル- $O$ -基。

$A^3$  : ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

$R^9$  : 水素、置換されていてもよい炭化水素、又は置換されていてもよいヘテロ環基。

$R^{10}$  : 水素、又は低級アルキル基。

$R^{11}$  : 置換基を有していてもよい炭化水素又は置換基を有していてもよいヘテロ環基。

$R^2$  : 水素、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキル- $O$ -低級アルキル、アミノ-低級アルキル、又は(モノ若しくはジ-低級アルキル-アミノ)-低級アルキル基。

$R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$  : 同一又は異なって、水素、ハロ、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキル- $O$ -、シアノ、 $-COOR^{14}$ 、アシル、アシル- $O$ -、ニトロ、又は $-A^4-N(R^{12})-(R^{13})$ 基。

$R^{12}$ 及び $R^{13}$  : 同一又は異なって、水素、又は、アシル、アリール、ヒドロキシル、 $-COOR^{14}$ 、若しくはヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$R^{14}$  : 水素又は低級アルキル基。

$A^4$  : 結合、又は低級アルキレン基。)

尚、上記の本発明医薬の有効成分として好ましい化合物は、前記公知文献や未公開出願に記載された一般式に包括される化合物の全てを含むものであり、その公知文献に示された上位概念あるいは選択肢の定義をそのまま本発明の上位概念又は選択肢の定義となりうる。すなわち、簡略に説明すれば、「低級」とは炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味し、低級アルキルとは、メチル、エチル基等の $C_{1-6}$ アルキルであり、低級アルキレンとは、メチレン、エチレン基等の $C_{1-6}$ アルキレンである。

置換基を有していてもよい「炭化水素基」とは、(1)低級アルキル(上記と同様の意味を示す)(2)低級アルケニル:ビニル、プロペニル等の $C_{2-6}$ アルケニル(3)アリール:フェニル、ナフチル、ピフェニル等の全体として6~14員の芳香族炭化水素環基(4)ベンゼン環と縮合していてもよく架橋していてもよい飽和若しくは不飽和の $C_{3-10}$ 脂環式基。更に詳しくは、1) $C_{3-8}$ シクロアルキル:好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル等。2) $C_{3-8}$ シクロアルケニル:好ましくはシクロヘキセニル基等。3)ベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルキル:好ましくは

テトラヒドロナフチル、ヘキサヒドロベンゾアゼピニル等。4) ベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルケニル：好ましくはジヒドロナフチル、テトラヒドロベンゾアゼピニル等。5) 架橋した飽和若しくは不飽和の $C_{5-10}$ 脂環基：好ましくはビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[3. 2. 1]オクテニル、アダマンチル等。

上記の基は1以上の置換基を有していてもよい。

置換基を有していてもよい「ヘテロ環基」とは、酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個有する単環若しくは二環式の全体として4～14員の飽和又は不飽和のヘテロ環を意味し、ビスクロ体及びスピロ体を包含する。

(1) 酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個有する4～7員で飽和若しくは不飽和の単環ヘテロ環基。好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、モルホリニル、ピリジル基等。

(2) ベンゼン環と縮合した酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個有する4～7員で飽和若しくは不飽和の単環ヘテロ環基。好ましくは、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノリル、又はテトラヒドロイソキノリル等。

(3) 酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個有する全体で6～14員の飽和若しくは不飽和の二環式ヘテロ環基。好ましくは、デカヒドロキノリル、2-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、1-アザスピロ[4. 5]デシル、1-オキサスピロ[4. 5]デシル、1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デシル、ピリドオキサジニル、オクタヒドロベンゾオキサジニル等。

これらは1以上の置換基を有していてもよい。

ハロとは、フッ素、塩素等のハロゲン原子を意味し、モノ若しくはジ低級アルキル-アミノとは、上記低級アルキルの1又は2で置換されたアミノ基を意味する。

アリールとは、上記炭化水素基中で定義されたとおりであり、アシルとは、低級アルキル-CO-、又は、アリール-CO-を意味し、好ましくは、低級アルキル-CO-である。

置換されていてもよい、あるいは置換基を有していてもよい基の置換基とは、以下の通りである。

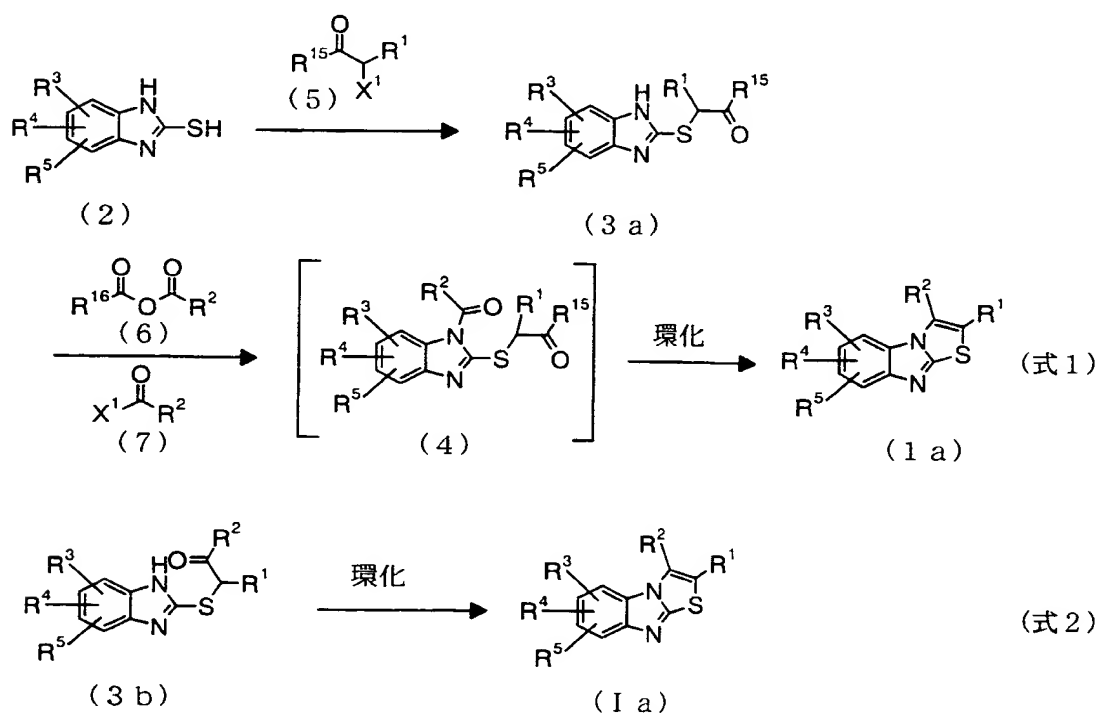
置換基は、置換される基の当該分野で慣用される通常の置換基を意味するが、好ましくはハロ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキル- $\text{O}$ -, オキソ、アシル、アシル- $\text{O}$ -,  $\text{COOH}$ 、低級アルキル- $\text{O}$ - $\text{CO}$ -, 低級アルキル- $\text{O}$ -低級アルキル、 $\text{NO}_2$ 、シアノ、 $\text{NH}_2$ 、モノ若しくはジ-低級アルキル-アミノ、フタルイミド基からなる群より選択される。置換基の数は置換可能であれば特に限定されるものではないが、1~4個が好ましい。

また、本発明医薬の有効成分には、塩酸等の無機酸、フマル酸等の有機酸、ナトリウム等の無期塩基、ジエタノールアミン等の有機塩基と塩を形成する場合、4級アンモニウムを形成する場合があります。本発明の有効成分には上記化合物の製薬学的に許容される塩が含まれる。また、本発明の有効成分には各種異性体の分離されたもの、あるいは混合物、水和物、溶媒和物、各種結晶形の物質の全てが含まれる。

## 製造法

本発明に用いる上記特許出願に開示された mGluR1 拮抗作用を有する物質は該特許出願の明細書に記載の方法で製造することができ、その他 mGluR1 拮抗作用を有する物質は常法により製造することができる。

特に好ましい化合物の代表的製造法を以下に示す。



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記の通りであり、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ は低級アルキル基を、 $X^1$ はハロを示す。)

基本骨格となるチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール(1a)は式1、式2に示す常法により製造できる。即ちエタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、また中性条件下、室温から加温条件下において2-メルカプトベンゾイミダゾール(2)と $\alpha$ -ハロケトン(5)とを反応させることにより(3a)とし、これを酸ハライド、酸無水物もしくは混合酸無水物(6)とピリジン、酢酸ナトリウム等の塩基存在下、加温することにより製造できる。また、(3a)をピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、反応対応量の酸ハライド(7)、酸無水物または混合酸無水物(6)によりN-アシル化することにより(4)とし、これを単離した後、ピリジン等の塩基存在下、アセトニトリル等の不活性溶媒中で加温することによっても製造できる。また、式2に示す様に化合物(3b)を濃硫酸等の強酸中、あるいは酢酸溶媒中、硫酸等の触媒を用いて室温、あるいは加温下にて脱水環化させることによっても製造できる。

また、チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾールの6位を通常のアミノ化条件によりアミノ化した後、下記製造例に示される方法によって還元することにより6位にアミノ基を導入することもできる。本発明に用いる化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は通常静注、筋注等の注射剤による投与が好ましく、坐剤、経皮等による経口投与、あるいは錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与の形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき0.05～50gの範囲で、好ましくは1～20gの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、

又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。又は成人1人当たり、1日につき1～50gの範囲で1日1回から数回に分け経口投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

## 実施例

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例（静脈内用製剤の製造）

化合物 A 6 g および塩化ナトリウム 27 g を注射用水約 1800 ml に溶解し、さらに注射用水を加え全量を 3000 ml とする。この溶液を孔径 0.22  $\mu$ m メンブランフィルターを用いて濾過し、注射剤を製する。

以下に本発明に関する薬理試験法及び薬理効果について説明する。

#### 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2塩酸塩（化合物 A）による脳梗塞抑制作用

##### 1. 選択性

###### （細胞培養）

mGluR1  $\alpha$  および mGluR5a を発現させた NIH3T3 細胞は、10 % 透析胎児牛血清、100 units/ml、0.1 mg/ml streptomycin sulfate を含む DMEM で培養した。mGluR2, R3, R4, R6 および R7 を発現させた CHO 細胞は、10 % 透析胎児牛血清、100 units/ml、0.1 mg/ml streptomycin sulfate、2 mM グルタミンを含む DMEM で培養した。

###### （細胞内カルシウム濃度測定）

mGluR5a を発現した細胞を既報（Nature 383, 89-92, 1996）に従って、蛍光分光光度計を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。

###### （ホスファチジルイノシトール（PI）加水分解測定）

$^3$ H-inositol をあらかじめ取り込ませた mGluR1  $\alpha$  発現細胞を用い、既報（Nature 383, 89-92, 1996）に従ってホスファチジルイノシトールの加水分解を測定した。

###### （細胞内 cAMP 測定）

mGluR2, R3, R4, R6 および R7 を発現した細胞を用い、既報（Neuron, 8, 169-179, 1992）に従って、IBMX 存在下でフォルスコリン刺激後の cAMP 産生量を cAMP 測定キットにより測定した。

##### 2. 脳梗塞抑制作用

###### （MCA 永久閉塞モデル）

化合物 A を生理食塩水に溶解し、6 mg/3 ml に調整した。

既報 (J. Pharmacol. Exp. Thr. 276, 84-92, 1996) に従い、Fischer-344 系ラットの左 MCA を永久閉塞し、その 5 分後より化合物 A を、6 mg/3 ml/kg/h の投与量で無麻酔・無拘束下で 24 時間静脈内持続投与した。投与終了後断頭、脳を摘出し、2,3,5-triphenyltetrazolium hydrochloride (TTC) 染色を施し、梗塞体積を測定した。

## 結果

### 1. 選択性

mGluR2, R3, R4, R6 および R7 に対しては、化合物 A 100  $\mu$  M までアゴニスト性、アンタゴニスト性ともに認められなかった。mGluR5 に対しては、化合物 A 10  $\mu$  M までアゴニスト性、アンタゴニスト性ともに認められなかった。

従って化合物 A はメタボトロピックグルタメートの他の Group (Group II 及び GroupIII) に対する作用を有さないことが証明された。

図 1 は mGluR1  $\alpha$  に対する化合物 A の抑制効果を用量依存的に示すものである。

mGluR1  $\alpha$  に対しては、図 1 に示したように、100  $\mu$  M のグルタミン酸で亢進した PI 産生を用量依存的に抑制し、その IC<sub>50</sub> 値は 24 nM であった。

### 2. 脳梗塞体積縮小作用

結果を図 2 に示す。

図 2 は化合物 A を投与した際の大脳半球 (Hemisphere)、大脳皮質 (Cortex) 及び線条体 (striatum) における脳梗塞体積をコントロールと比較したものである。

図 2 に示したように、化合物 A は脳梗塞体積を有意に縮小させ、その抑制率は、大脳半球 (Hemisphere) および大脳皮質 (Cortex) において、それぞれ 29% および 36% であった。

上記試験の結果 mGluR1 に選択的且つ強力な拮抗作用を有する化合物が、局所虚血による梗塞域を呈する脳梗塞の動物モデルにおいて、脳梗塞体積の縮小効果を示した。これらのことより、mGluR1 拮抗作用を持つ化合物の脳梗塞治療の有効性が証明され、脳梗塞の急性期の治療に有用であることが確認された。



## 製造例 1

6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチル-6-ニトロチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド (5.35 g) の THF (80 ml) - メタノール (30 ml) 溶液に室温下、ヒドロサルファイトナトリウム (12.5 g) の水溶液 (50 ml) を加えて同温にて 12 時間攪拌した。次いでこれに濃塩酸 (10 ml) を加えて 1 時間加熱環流した。次いで減圧下、THF、メタノールを留去し、これを水で希釈した後、28%アンモニア水で中和した。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し、さらにこれを塩酸塩とした後、メタノール-酢酸エチルより再結晶することにより標記の化合物 (3.78 g) を淡褐色結晶として得た。

NMR: 8.11(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 4.20-5.75(br), 3.80-4.20(br, 1H), 2.94(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.50-1.85(m, 7H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.02-1.18 (m, 1H).

MS(FAB): 343(M+1).

## 請求の範囲

1. mGluR1 拮抗作用を有する化合物を有効成分とする脳梗塞治療のための医薬組成物
2. 脳梗塞急性期の治療のための請求の範囲 1 記載の医薬組成物
3. 選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物を有効成分とする請求項 1 記載の医薬組成物
4. 選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物が 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩である請求項 3 記載の医薬組成物

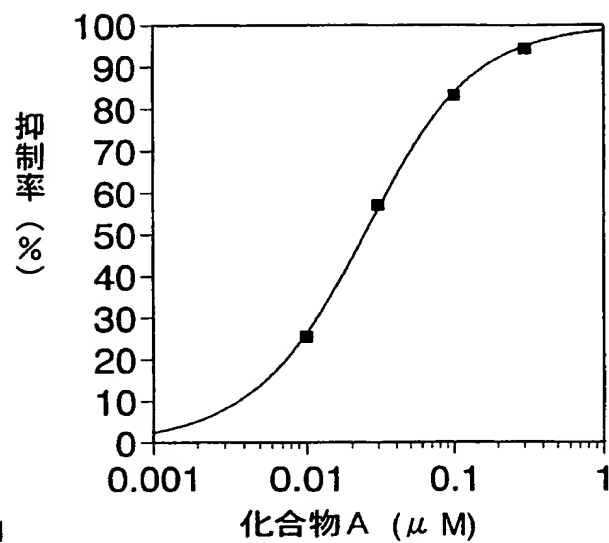


图 1

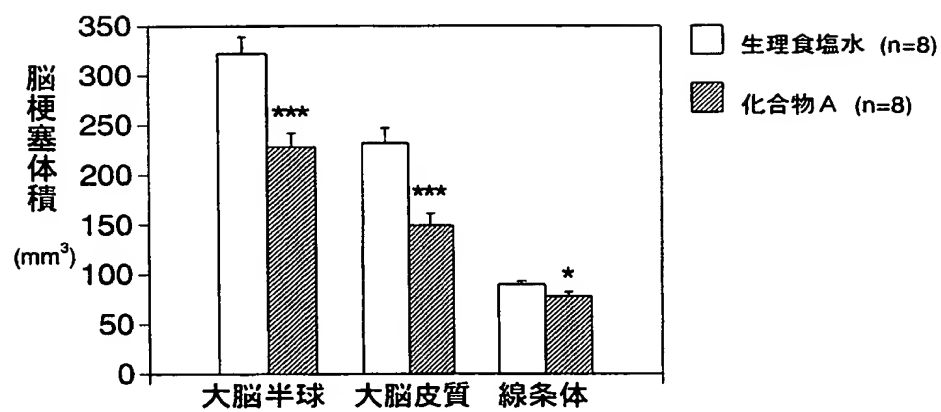


图 2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00995

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/425 // C07D513/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/425 // C07D513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 8-169884, A (Suntory Ltd.), 2 July, 1996 (02. 07. 96), Par. Nos. [0001] to [0004] & WO, 96/12715, A1 & EP, 787723, A1 & US, 5843988, A	1-3 4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\*

Special categories of cited documents:

"A"

document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E"

earlier document but published on or after the international filing date

"L"

document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O"

document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P"

document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April, 1999 (30. 04. 99)

Date of mailing of the international search report

18 May, 1999 (18. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00995

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/425//C07D513/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/425//C07D513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 8-169884, A (サントリー株式会社) 02. 7月. 1996 (02. 07. 96) 【0001】-【0004】 &WO, 96/12715, A1&EP, 787723, A1 &US, 5843988, A	1-3 4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 04. 99

国際調査報告の発送日

18.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

河原下 浩一 印

4 C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**